

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THESE

N°

150

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CHENDLER Mundi

Né le 23 Août 1909, à Bacau (Roumanie)

Centre de Prophylaxie

par

Sérum de Convalescents

(Importance et Fonctionnement)

Président de Thèse : M. L. TANON, Professeur

PARIS (5°)

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

1934

ANNÉE 1934

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

CHENDLER Mundi

Né le 23 Août 1909, à Bacau (Roumanie)

Centre de Prophylaxie par Sérum de Convalescents

(Importance et Fonctionnement)

Président de Thèse : M. L. TANON, Professeur

PARIS (5°)
LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, RUE CUJAS

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatology..	MAURICE VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARCEL LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des ma-	NOBECOURT.
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	H. CLAUDE.
litiques	
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé-	
die	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BENARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ECALLE.
Urologie.....	FEY.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Oto-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur).
Ophtalmologie.....	VELTER.
Obstétrique.....	VIGNES.
Obstétrique.....	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

TITRE PERMANENT

(ANNEXE)

	MM.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N...
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.M.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur TANON
PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE PARIS
CONSEILLER TECHNIQUE
AU MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
INSPECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES TECHNIQUES D'HYGIÈNE
A LA PRÉFECTURE DE POLICE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la
présidence de notre thèse. Té-
moignage de notre admiration
et de notre profonde recon-
naissance.*

A Monsieur le Docteur CAMBESSEDES
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A L'INSTITUT D'HYGIÈNE DE PARIS

*Qui nous a indiqué le sujet de
cette thèse et a bien voulu
nous guider de ses conseils
précieux, notre reconnais-
sance et nos remerciements.*

HISTORIQUE

En 1918, à la Société Médicale des Hôpitaux, une communication est présentée au nom de MM. Ch. Nicolle et Conseil de l'Institut Pasteur de Tunis, sur le pouvoir préventif du sérum d'un malade convalescent de rougeole. Il s'agissait d'une expérience qui datait déjà de l'été 1916 mais étant restée inédite. Voici les faits tels qu'ils sont relatés :

« Une petite épidémie de rougeole se déclanche dans une famille de Tunis. Les enfants y sont au nombre de quatre, tous frères, et vivent en contact permanent; aucun d'eux n'a eu auparavant la rougeole. L'ainé (10 ans) tombe malade le 2 juillet, le second (9 ans) le lendemain, le troisième (7 ans) le 5. L'enfant le jeune (2 ans) est encore indemne le 12 juillet mais évidemment condamné à la contagion. Ce même jour on saigne l'ainé, dont l'éruption a pris fin le 5 et qui se trouve au septième jour de sa convalescence. Le lendemain, le sérum est séparé du caillot; nous complétons cette séparation par une centrifugation. L'enfant indemne reçoit le 13 juillet, sous la peau, 4 cc. de sérum du guéri; on répète cette même inoculation le lendemain. Bien que maintenu

en contact avec ses frères durant tout le temps de leur maladie et de leur convalescence, il n'a pas contracté la rougeole, ni même une fièvre passagère.

Peu de temps après, en 1919, en Amérique, Richardson et Connor mettent en pratique sur une plus grande échelle, la prévention de la rougeole par le sérum de convalescent. Par la suite, tant en France qu'à l'étranger, de nombreuses observations seront publiées et démontreront que la nouvelle méthode découverte par Nicolle allait devenir la base la plus sérieuse dans la prophylaxie d'une maladie si commune dans l'enfance, maladie qui loin d'être toujours bénigne peut devenir si meurtrière dans certains cas.

Cette méthode appliquée tout d'abord à la rougeole, a été étendue par la suite à la prophylaxie et même au traitement d'autres maladies à germe inconnu comme la coqueluche, les oreillons, la scarlatine, le typhus exéuthrématique, etc. Leur nombre augmente sans cesse et tout permet de croire que la méthode trouvera son application dans beaucoup d'autres maladies qui n'en semblaient pas jusqu'ici justiciables.

La seule objection que l'on puisse faire réside dans les difficultés de l'application pratique, au point de vue de la production du sérum. Au début celle-ci a été laissée à des initiatives individuelles sans régularité ni contrôle. A l'étranger, plusieurs centres existaient déjà. A Munich, Degwitz a créé le premier : les services publics d'hygiène de New-York ont suivi. A Paris, deux centres de production seulement ont été ouverts, à l'hôpital Bretonneau et à l'hôpital

Claude-Bernard. Mais leur fonctionnement et leur permanence étaient pour ainsi dire subordonnés à l'activité et à la présence des médecins qui les ont fondés. Aussi MM. Léon Bernard et Robert Debré ont demandé que des centres de séro-prophylaxie anti-morbilleuse soient créés d'une manière administrative, de façon à leur donner une existence régulière et constante, en même temps qu'à faciliter leurs moyens d'action et à organiser la distribution judicieuse du sérum.

En 1924, à la suite d'une communication faite par M. R. Debré à l'Académie de Médecine, le soin d'examiner cette question est confié à une Commission. L'avis étant favorable, l'Académie se rallie à ces vues et adopte le vœu suivant qui corrobore celui qu'avait émis la Société de Pédiatrice :

« L'Académie de Médecine, convaincue à la fois de
« la gravité de la rougeole, comme facteur de morta-
« lité, surtout chez les petits enfants, et de la valeur
« de l'emploi du sérum de convalescent comme mé-
« thode prophylactique, recommande aux Pouvoirs
« Publics de saisir les Administrations compétentes
« en vue d'instituer, au mieux des intérêts de la po-
« pulation, et en conformité avec les conditions lo-
« cales, des centres de production de sérum, sans
« que cette mesure ralentisse les initiatives des Ad-
« ministrations destinées à perfectionner l'isolement
« hospitalier. »

A la suite de ce vœu, M. Mourier, directeur de l'Assistance Publique de Paris, créa deux centres de pro-

phylaxie antimorbilleuse : l'un rattaché à la clinique des maladies infectieuses sous la direction du Professeur Teissier, à Claude-Bernard; l'autre à l'hôpital des Enfants-Malades, sous la direction de M. Debré, en liaison avec l'Institut d'Hygiène.

C'est à cet organisme nouveau que nous avons cru intéressant de consacrer notre travail. Fonctionnant déjà depuis près de dix ans, il a pu rendre de grands services. Ces services sont ceux qui résultent des avantages qui se sont de plus en plus confirmés de la méthode de prophylaxie et de traitement par le sérum de convalescent.

INTERET DE LA QUESTION

RAPPEL DES INDICATIONS DU SERUM DE CONVALESCENT

ROUGEOLE

La séro-prévention ne trouve pas son application rigoureuse dans tous les cas et la difficulté de l'approvisionnement doit constituer une indication dans l'utilisation judicieuse du sérum de convalescent. C'est au moment où éclate une épidémie de rougeole dans la classe populaire et dans les milieux infantiles que le sérum de convalescent trouve son application. On connaît la gravité de la rougeole chez les enfants de 1 à 3 ans, surtout dans les crèches, les salles d'enfants dans les hôpitaux et dans les familles pauvres où la promiscuité rend toute tentative d'isolement illusoire. Dès qu'une rougeole survient dans une collectivité d'enfants en bas-âge, tout l'effectif doit être inoculé sans retard, en commençant par les plus jeunes. Puis ce sont les débilisés, les rachitiques, les chétifs et les cachectiques, les enfants atteints de tuberculose qu'on cherchera à protéger. L'état d'avergie développé par

l'infection morbillieuse réveillant les microbismes latents permet l'éclosion de maladies jusque-là peu offensives.

Dans les familles, au moment où le premier cas de rougeole est déclaré, on peut être certain que le reste des enfants est en période d'incubation; l'isolement devient inutile, il vaut mieux recourir à la séro-prévention, en commençant toujours par les tout-petits et les moins de trois ans. Il ne faut pas perdre de vue que l'immunité conférée par cette première injection de sérum ne dure qu'une vingtaine de jours, d'où l'obligation de répéter plusieurs fois par an les injections dans les milieux infectés. C'est là un inconvénient difficile à surmonter en raison de la rareté du sérum, aussi la séro-prévention stricte ne doit-elle s'appliquer que dans les cas que nous avons énumérés; dans tous les autres, on fera la séro-atténuation.

Séro-atténuation dans la rougeole.

Dans les familles aisées ou dans les services hospitaliers bien agencés c'est par la séro-atténuation que l'on doit entreprendre la prophylaxie anti-morbillieuse. Cette atténuation de la rougeole consécutive-ment à des injections tardives de sérum a été décrite par Zschau et Torday et bien étudiée en France par MM. R. Debré et Joannon. Ils ont insisté sur l'importance qu'il y avait à laisser évoluer une rougeole bénigne, et qui conférerait une immunité active et durable.

L'invasion de ces rougeoles ainsi atténuées se fait

en apyréxie, sans catarrhe oculo-nasal ou intestinal, de sorte que la maladie débute par l'éruption qui est très discrète. L'absence de catarrhe oculo-nasal explique que de telles rougeoles ne s'accompagnent pas de complications otitiques ou broncho-pulmonaires. On conçoit toute l'importance d'une pratique qui constitue une véritable vaccination anti-morbilleuse. Le sujet ainsi injecté après le septième jour de contagion pouvait acquérir au prix d'une forme bénigne de la maladie une immunité solide et définitive. Cette méthode, d'autre part, demande de la part du médecin une connaissance parfaite du processus évolutif de la rougeole, parce qu'il est souvent difficile de connaître exactement la date de la contamination, et l'on devra se baser sur les signes cliniques, assez frustes, de la période pré-invasionnelle pour l'appréciation du moment où il convient d'intervenir.

Il faut bien le dire cependant, la séro-atténuation n'est pas la solution idéale du problème de la prophylaxie anti-morbilleuse. Quoi qu'en disent Zschau et Torday, une rougeole, même très bénigne, peut, dans un milieu épidémique se complier de broncho-pneumonie. En outre, la rougeole, même atténuée, conserve tous ses caractères de contagiosité, et l'épidémie, loin de décroître à la suite des injections sériques ainsi pratiquées, tend plutôt à augmenter. La morbillisation a les mêmes inconvénients épidémiques que la variolisation d'autrefois.

Les résultats de la prophylaxie pour les sérums de convalescent dans la rougeole sont indiscutables. Les

statistiques fournies par l'Hôpital des Enfants-Malades sont les suivantes :

Prévention absolue : 75 %.

Séro-atténuation : 20 %.

Echecs : 5 %.

Les insuccès sont dus soit à une faute de technique, dose de sérum insuffisante, délai d'incubation trop avancée, soit enfin qu'une affection intercurrente associée à l'incubation morbilleuse ait neutralisé ou atténué l'action du sérum, fait banal dans l'établissement de toute immunité passive.

Les accidents sont très rares (accidents sériques). Pour MM. Debré et Joannon, ils ne se voient au plus que chez deux à trois pour cent des enfants traités, et sont très atténués. Le seul danger serait l'infection si les ampoules injectées étaient contaminées.

Un autre point très important est de savoir à quel moment il convient de faire le prélèvement du sérum chez le convalescent de rougeole. Presque tous les auteurs sont formels sur ce point. On sait que c'est vers le septième jour que la richesse en immunisines augmente nettement. Donc, dans la majorité des cas, c'est du septième au neuvième jour, après la chute de la température qu'on doit faire le prélèvement du sang. En effet, du dixième au quinzième jour, la teneur en immunisines commence à baisser. Après trente jours, la diminution est très nette. En outre, il ne faut jamais prélever le sang avant le septième jour de la défervescence, car le sérum prélevé avant

cette date est également moins actif et risquerait d'inoculer la maladie; le fait s'est produit dans des services hospitaliers où la méthode n'a pas été appliquée avec la rigueur désirable.

La question de la dose à employer est d'une grande importance pratique. MM. Nicolle et Conseil ont employé dès le début de leurs essais des doses faibles. Les doses varient avec le poids du sujet, mais dans la pratique on prend comme base l'âge, ce facteur étant chez l'enfant un indice suffisant du poids.

Les règles de la posologie du sérum de convalescent dans la rougeole, ont été établies par MM. Debré et Joannon. On injectera un cc. par année d'âge, mais on ne devra pas aller au-dessous d'un minimum de trois cc. avant trois ans. A partir de 15 ans, on pourra se contenter d'un maximum de 15 à 20 cc. Ces doses constituent la base de la posologie. La dose doit être doublée lorsque le sujet qu'on veut préserver n'est pas parfaitement bien portant, ou lorsque le sérum a été conservé trop longtemps à la glacière.

SCARLATINE

Dans la scarlatine, le sérum de convalescent a été employé à titre préventif et curatif. Dans les deux cas les résultats sont dignes d'attention.

C'est à Henri Roger que revient l'honneur d'avoir ouvert la voie à cette méthode. En effet, c'est à l'hôpital Claude-Bernard que Roger traitait des scarla-

tineux par des injections de sang total. Pourtant les premières tentatives de traiter la scarlatine par du sérum de convalescent sont dues à Weissbecker, en 1896. Mais ces tentatives ne donnèrent aucun résultat parce que les doses de sérum appliquées étaient complètement insuffisantes. En 1917, Kling et Wildfeld signalèrent de bons effets thérapeutiques, constatant de leur côté que les échecs des autres auteurs étaient dus à l'insuffisance des doses appliquées. En Roumanie et aux Etats-Unis ces résultats furent confirmés.

Les propriétés préventives du sérum des convalescents de scarlatine furent démontrées par Christina et Neff. MM. Debré, Lamy et Bonnet ont montré que la réaction de Dick était presque toujours négative chez les convalescents de scarlatine, et que cette négativité de la réaction était en relation avec la présence d'antitoxine dans le sang. Ils ont établi en partant de ce fait, qu'il était avant tout nécessaire de pratiquer un Dick avant de faire les prélèvements.

L'utilisation du sérum de convalescent de scarlatine pour la prévention de cette maladie, a donné des résultats particulièrement frappants. A Munich, par exemple, sur 50 enfants traités préventivement au moment d'une épidémie, trois seulement présentèrent la scarlatine, et encore, une forme bénigne.

Ce sérum manifeste son pouvoir préventif contre la scarlatine à la dose de 2 à 5 cc. (Harvier, Zoeller). Selon d'autres, il faut 10 à 15 cc. pour être sûr d'avoir un résultat efficace. La méthode doit être conseillée pour protéger les enfants faibles dans les

familles et agglomérations infantiles, où un cas se présente. Comme l'injection est sans danger, on ne court aucun risque à faire même le sérum à des enfants immunisés.

Mais le pouvoir curatif du sérum de convalescent de scarlatine est non moins intéressant à considérer. Il est indiqué dans les scarlatines graves d'emblée, avec fièvre élevée, malaise intense, vomissements, nausées, forte tachycardie, enanthème foncé. Le sérum doit être utilisé à la dose de 50 à 100 cc., le deuxième ou troisième jour de la maladie au plus tard. La voie à employer est la voie musculaire qui est plus rapide que la voie sous-cutanée. Après le cinquième jour on n'a plus d'action. Les résultats obtenus sont fort encourageants.

Cuhring, de Montréal, donne une mortalité de 3,25 % et une proportion de cas compliqués de 65 % chez les sujets non traités, tandis que les cas traités donnent : mortalité : 1,2 %; cas compliqués : 25 %. Chvorzko, à Varsovie, donne la statistique suivante :

Complications chez les sujets non traités	50 %
— — — traités	18 %
Néphrites chez les sujets non traités.....	33 %
— — — traités	14 %

En Roumanie, la mortalité des cas graves de scarlatine non traités par le sérum atteint le chiffre effrayant de 98 %, tandis que les chiffres enregistrés entre 1922-1928 pour les cas soumis à la sérothérapie ne dépassent pas 40 %.

Au cours d'une vaste épidémie de scarlatine qui a sévi à Brünn de janvier 1923 à octobre 1924, Lauger a injecté du sérum de convalescent par voie intramusculaire à la dose de 30 à 70 cc., suivant la gravité du cas et l'âge de l'enfant. Sur 40 enfants traités, cinq cas paraissaient désespérés et 21 considérés comme très graves. Dans presque la totalité des cas le succès fut éclatant. La défervescence se produisait le plus souvent de façon critique dans les 12 à 24 heures consécutives à l'injection. Le pourcentage de la mortalité s'abaissa à 3,8 % pendant la période où le sérum fut employé; l'abaissement de la mortalité portant sur toutes les formes toxiques d'emblée. Dernièrement encore, MM. Borrel et Loewemberg, de Strasbourg, ont publié dix cas de scarlatine grave à forme toxique avec 9 succès, le dernier étant mort par l'application trop tardive du sérum.

Les résultats obtenus sont donc probants et les échecs qui ont discrédité la méthode sont à mettre sur le compte de l'insuffisance des doses appliquées ou sur l'application tardive.

Un dernier point très important, c'est le moment où il faut faire le prélèvement chez le donneur. L'immunité vis-à-vis de la scarlatine qui s'établit au cours de la convalescence est moins régulière que pour la rougeole. D'après M. Debré, l'apparition de l'antitoxine dans le sang se fait vers le quinzième jour; il ne faut donc pas faire le prélèvement avant cette date. M. Debré conseille même de retarder le prélèvement jusqu'à la cinquième semaine.

LES OREILLONS

Les propriétés préventives du sérum des convalescents de fièvre oculienne ont été mises en évidence par le Professeur Teissier et M. Cambéssèdes, à la clinique des maladies contagieuses de la Faculté de Paris.

Sur 37 malades particulièrement exposés à la contagion et suspects d'être en incubation, 27 reçurent du sérum de convalescents d'oreillons. Aucun des 27 sujets injectés ne contracta la maladie, alors que cinq des autres présentèrent les oreillons. Il convient de rappeler que le sérum de convalescents de fièvre oculienne a été préconisé par MM. Teissier et Cambéssèdes, surtout dans la prévention des complications orchitiques chez les adultes.

L'orchite oculienne est en effet une complication que l'on rencontre dans 90 % des cas d'oreillons dans les casernes. De 1890 à 1900 dans l'armée française il y eut 50.000 cas d'oreillons. Pendant la guerre de 1914 à 1918 il y eut 60.000 cas. La mortalité est nulle, mais par contre la fréquence des déterminations testiculaires est variable avec chaque épidémie, où elle oscille entre 4 à 93 %. Il faut admettre comme chiffre moyen une orchite sur un peu plus de quatre parotidites. L'atrophie testiculaire sans être constante est importante à considérer au point de vue de l'avenir de la race; à elle seule elle mérite d'attirer l'attention, car elle est de nature à motiver tous les efforts prophylactiques (Dopter).

Comment se procurer le sérum? Il est certainement assez difficile de compter sur l'approvisionnement par un centre de sérums. Les épidémies d'oreillons sont assez rares en comparaison d'autres épidémies de rougeole ou scarlatine par exemple, et les centres sont la plupart du temps dépourvus de sérum, surtout qu'il ne peut pas être conservé trop longtemps après son prélèvement.

Donc en pratique il est nécessaire de prélever le sérum sur les premiers convalescents. D'après M. Cambessèdes le meilleur moment pour le prélèvement est du 12^e au 16^e jour. Ce dernier délai paraît être le meilleur. La dose efficace qu'on doit injecter par la voie musculaire plus rapide que la voie sous-cutanée est de 20 à 30 cc. Pourtant cette dose pourra être doublée sans aucun inconvénient pour le sujet, d'autant plus que certains considèrent cette dose de 20 cc. insuffisante.

Les résultats obtenus furent très bons. A l'hôpital Claude Bernard sur un total de 172 malades traités par le sérum de convalescents d'oreillons, 8,13 % seulement présentèrent de l'orchite, et encore si l'on tient compte qu'un malade reçut son injection trop tardivement on trouve un chiffre plus exact de 6,97 %. Cependant 176 malades témoins, dans des conditions identiques, à la sérothérapie près, donnaient 41 orchites, soit une proportion de 23,29 %.

Quoique le résultat soit assez éloquent, il reste pourtant quelques échecs qui sont presque toujours dus à ce que le sérum a été administré trop tard,

d'où l'importance de faire l'injection au début même de la maladie. Il est intéressant de considérer une autre cause d'échec. Trois malades ont fait de l'orchite après avoir reçu un sérum provenant d'un sujet atteint lui-même d'orchite. M. Cambessèdes écarte l'hypothèse qui ferait jouer un rôle de prédisposition au sérum incriminé. Mais par contre, il est logique de penser que l'apparition d'une orchite retarde le moment où survient l'immunité.

Si comme nous l'avons vu, le sérum a une action efficace contre l'orchite, complication majeure des oreillons, par contre le même sérum de convalescent semble dépourvu d'efficacité contre les autres complications, réactions méningées ou localisations pancréatiques. Et même l'orchite une fois déclarée ne semble pas présenter une forme plus courte ou plus bénigne que chez les témoins non sérothérisés. On n'a pas ici le phénomène de la séro-atténuation comme dans la rougeole. D'ailleurs toutes ces questions restent encore à l'étude. Peut-être qu'un prélèvement plus précoce ou des doses plus fortes de sérum permettront de modifier complètement ces données. Par contre un point paraît sûrement acquis : c'est l'innocuité absolue de la méthode. On n'a jamais observé le moindre malaise, que le sérum soit employé dans un but préventif ou curatif.

LA COQUELUCHE

Contrairement à la diphtérie, la découverte de l'agent causal de la coqueluche n'a pas amené la préparation d'un sérum expérimental ayant des propriétés préventives ou curatives dans cette maladie. On sait en effet que l'injection de cultures de bacilles de Bordet et Gengou n'a pas encore déterminé les réactions antigéniques propres à la réaction d'un sérum anti-coqueluche. Mais il a été démontré que le sérum des convalescents de coqueluche avait des propriétés préventives contre cette même maladie. Comme exemple nous citerons un cas typique. A la montagne, une coqueluche survient dans un milieu familial. Il importe de protéger le dernier enfant âgé de six mois et que les conditions de logement ne permettent absolument pas d'isoler. Dans ces conditions M. Cambessèdes prélève du sérum de trois convalescents de coqueluche à Claude-Bernard. Il injecte 10 cc. de ce sérum mélangé et l'enfant reste indemne.

Il est malheureusement très difficile de se procurer du sérum de sujet convalescent de coqueluche, car chez l'enfant la prise de sang est difficile et la quantité recueillie trop faible.

La technique est exactement la même que pour la séro-prophylaxie de la rougeole et les résultats sont analogues: séro-prévention si l'injection est faite dans les premiers jours de la période d'incubation, séro-atténuation si l'injection n'est pratiquée que dans les

derniers jours de cette période. Toutefois il faut reconnaître que les succès ont été souvent moins brillants que pour la rougeole.

C'est surtout aux enfants les plus exposés ou plus vulnérables, soit en raison de leur âge, soit en raison de leur état de débilité particulière, soit encore en raison de mauvaises conditions du milieu que la séro-prophylaxie sera indiquée.

POLIOMYÉLITE ÉPIDÉMIQUE

Netter et Levaditi ont montré que le sérum de convalescents de poliomyélite contenait des anticorps persistant d'ailleurs assez longtemps, capables de neutraliser l'action du sang virulent. Il faut dire que la séro-prophylaxie de la poliomyélite ne présente pas à l'heure actuelle un intérêt considérable au point de vue hygiène ; la contagiosité de la maladie est assez mal établie ; elle semble se rapprocher de celle de la méningite cérébro-spinale épidémique. Il y a une phase de rhino-pharyngite qui atteint un très grand nombre de sujets, la sélection morbide se fait parmi les moins résistants. Il existe une susceptibilité rhino-pharyngée à cette maladie. M. Rochaix a observé dans les écoles de la région lyonnaise l'épidémiologie de la poliomyélite. Les cas restent isolés. On ne peut pas se baser sur les cas de promiscuité ou d'éloignement pour dire que la menace précise de la maladie pèse sur un sujet plutôt que sur un autre.

La séro-prophylaxie pourra rendre cependant des services réels dans le milieu familial.

Le sérum de convalescents de poliomyélite a été employé aussi dans un but curatif. Malheureusement il semble que son action ne soit efficace que dans les trois premiers jours de la maladie, donc à un moment où le diagnostic est rarement posé en dehors d'une notion d'épidémie.

Quels sont les résultats à attendre? En Amérique, où cette méthode a été beaucoup utilisée, dans une statistique qui porte sur 66 malades de poliomyélite qui ont reçu du sérum de convalescent, quatre seulement ont présenté des séquelles paralytiques et neuf sont morts.

Mais par contre sur 54 qui n'ont pas reçu de sérum, 34 ont fait des paralysies durables et 6 sont morts.

La dose à employer est de 20 cc. par voie musculaire ou même intra-rachidienne. Il faut répéter les injections plusieurs jours de suite. La mortalité diminue et les paralysies sont réduites dans des proportions très importantes. Dans les formes déjà avancées et fixées, la sérothérapie est inutile. Elle devient inopérante le quatrième ou cinquième jour de la paralysie, lorsque l'on peut estimer que tous les muscles qui doivent être paralysés ont déjà été frappés, ce qui est assez habituel dans cette maladie. Enfin la sérothérapie est inutile à la phase de régression, où ce sont d'autres moyens thérapeutiques qui doivent être utilisés.

En somme, comme le proclame M. Petit, « bien

qu'un certain nombre de médecins contestent ou même nient son pouvoir curatif, le sérum de convalescent constitue un médicament efficace ; malheureusement, c'est un produit qui est toujours très peu abondant. Au début des épidémies, les médecins en sont à peu près complètement démunis, et ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines que de maigres stocks peuvent être constitués. Il faut cependant noter que des efforts louables ont été faits depuis les dernières épidémies pour préparer des stocks de sérum de convalescents (ou de sujets ayant eu une atteinte de poliomyélite). Le Ministère de la Santé publique s'est efforcé d'organiser en France la collecte et la conservation de ces sérums.

PRELEVEMENT DU SERUM DE CONVALESCENT

Nous avons vu le grand intérêt qui s'attache au sérum de convalescent employé à titre préventif ou curatif dans certaines maladies à germe inconnu. Mais pour bénéficier au maximum de cette méthode il importe de connaître la technique et d'observer soigneusement les précautions nécessaires.

Récolte du sérum

Choix du donneur. — On s'adresse aux adultes qui sont pratiquement les seules sources de sérum. A la rigueur on pourrait prélever le sang chez les grands enfants. Il ne faut pas prendre le sang aux convalescents d'une récidive; car ces sujets sont sans doute de mauvais fabricants d'anticorps. Il est essentiel que par un examen clinique très attentif, on puisse s'assurer que l'on prélève le sang chez un convalescent ayant présenté la maladie qui correspond au sérum qu'on veut recueillir. Cette recommandation peut, à première vue, paraître superflue; elle est légitimée par le nombre des malades qui, dans les hôpitaux de contagieux adultes plus encore que dans les hôpitaux d'enfants, sont adressés avec le diagnostic erroné.

Prenons le cas de la rougeole. Ici presque tous les diagnostics erronés sont en effet provoqués par des cas de rubéole. La séro-prophylaxie anti-morbilleuse a renouvelé l'intérêt et accru l'importance de diagnostic différentiel entre ces deux maladies pour plusieurs raisons données par MM. Debré et Joannon : Tout d'abord ils ont constaté des échecs de la séroprophylaxie, dus à ce fait qu'on avait par erreur prélevé du sang à un convalescent de rubéole; d'autre part ils ont pu, par la séro-prophylaxie, à maintes reprises, atténuer la rougeole d'enfants reçus pour une rubéole à l'hôpital et admis par erreur au pavillon de la rougeole où ils avaient été contaminés dès leur entrée. Il faut retenir en somme, que des insuccès fâcheux, considérés à tort comme des échecs de la méthode, ont été causés par une erreur de diagnostic.

Le donneur de sérum doit être en état de franche convalescence, la défervescence doit être complète ; l'examen de la feuille de température, l'étude de l'état général, la recherche des localisations secondaires, ganglionnaires notamment, doivent démontrer l'absence de toute complication. Le convalescent doit être sain et vigoureux. Il faut surtout veiller à ce qu'il soit indemne de syphilis, de tuberculose et de paludisme.

La syphilis est recherchée par l'examen clinique, l'interrogatoire, et enfin la réaction de Bordet-Wassermann. La réaction de B.-W. est pratiquée quelques jours après la défervescence et doit être totalement négative. MM. Teissier et Lutembacher ont vu cette

réaction se monter momentanément négative chez un spécifique secondaire au cours de l'éruption de rougeole, mais redevenir positive à la fin de l'énanthème. Il résulte que la rigueur avec laquelle on doit procéder à l'examen clinique et à la réaction de Wassermann est d'une importance capitale pour le choix des donneurs de sérum, et aussi que certaines précautions doivent être prises pour éviter tout risque de transmission de la syphilis. Cet accident, très fâcheux par lui-même, discréditerait en outre la méthode ; l'exemple de la syphilis vaccinale, qui représentait, il est vrai, un danger bien certain et relativement fréquent, incite à la plus grande prudence.

La tuberculose, en tant que maladie active et transmissible, est un écueil beaucoup moins dangereux et beaucoup plus facile à éviter. Sans doute le diagnostic d'une tuberculose évoluant à la suite de la maladie n'est pas toujours aisé à faire, mais il importe peu dans le cas présent, puisqu'on ne recueillera du sang qu'aux convalescents ayant un bon état général et une apyrexie complète.

Le paludisme du donneur est aussi une contre-indication. Généralement le paludéen connaît sa maladie et la fait connaître au médecin. Si le paludisme est méconnu par le malade et qu'aucun signe clinique n'y fasse penser, le sujet est accepté comme donneur, mais ici encore l'absence de signes cliniques ne rend pas vraisemblables les risques de transmission.

Mais, même après la prise de sang, le convalescent donneur doit rester quelque temps en observation. Il

se peut, en effet, que le donneur soit, lors du prélèvement en incubation d'une maladie infectieuse, éventualité toujours possible dans un hôpital d'enfants ou de contagieux. Il suffit de citer les cas observés par M. Debré. Chez deux convalescents de rougeole auxquelles une prise de sang a été faite, une scarlatine éclata le lendemain du prélèvement. Dans ce cas il est prudent de jeter le sérum recueilli. La fièvre typhoïde, les oreillons et même une rechute de la maladie peuvent se préparer chez le donneur. Aussi est-il désirable de pouvoir observer celui-ci ou tout au moins d'avoir de ses nouvelles durant les quelques jours qui suivent le prélèvement.

On voit que le temps préliminaire de la récolte du sérum, constitué par le choix et l'observation des donneurs, n'est pas le moins important. Il exige beaucoup d'attention dans l'examen et la surveillance clinique des malades.

L'APPAREIL REILLY

Les conditions que doit réaliser un appareil pour la cueillette du sérum sont les suivantes : permettre au sang de s'écouler librement sans se coaguler, éviter toute solution de continuité entre la veine du donneur et le récipient hermétiquement fermé qui reçoit le sang. Ces conditions nous les avons trouvées réalisées dans l'appareil utilisé à l'hôpital Claude Bernard et construit suivant les indications de M. Reilly, chef de laboratoire.

Cet appareil, de conception à la fois très simple et très ingénieuse, se compose essentiellement d'un tube de caoutchouc d'une longueur de 20 cm. environ, terminé à l'une de ses extrémités par une aiguille à ponction veineuse; l'autre bout aboutit à un récipient spécial. C'est un flacon d'une capacité de 500 cc. environ, en verre assez épais, et qui présente un large goulot. Le couvercle qui ferme le vase fait la caractéristique de l'appareil. En effet ce couvercle en métal et qui ferme hermétiquement le flacon, tient suspendu à l'aide d'une tige métallique, un poids qui présente plusieurs trous et qui s'adapte parfaitement au pourtour du récipient. En tirant sur la tige qui se trouve à

l'extérieur, on libère le poids qui tombe au fond du flacon et sépare ainsi dans le sang prélevé, le caillot qui reste au fond, du sérum qui fuse à travers les trous et surnage à la surface.

Avant de se servir de l'appareil, celui-ci est stérilisé à l'autoclave après avoir enveloppé le couvercle d'une couche d'ouate maintenue en place par une compresse, l'aiguille à ponction plongeant dans un tube à essai.

Ainsi préparé l'appareil est prêt pour la prise de sang, prise qui doit être absolument stérile. Pour que le sang ne soit pas infecté, après la mise en place du garrot, nettoyage du pli du coude à l'alcool; pointe de feu sur la place où l'on veut faire la prise. Cette pointe de feu sert non seulement à la stérilité, mais facilite la prise, rendant la peau plus friable. Carreau stérile sur la partie inférieure au lieu d'élection. Il est préférable que la prise soit faite avec des gants stériles.

Une fois ces précautions prises, l'aiguille courte, assez épaisse, est extraite du tube à essai et introduite suivant la technique d'une ponction veineuse, dans la veine du convalescent. Le sang coule librement dans le flacon sans se coaguler dans le tube ou l'aiguille.

Pendant quelque temps on enduisait le tube en caoutchouc d'huile de vaseline pour empêcher la coagulation du sang, mais par la suite on s'est rendu compte que ce n'était guère nécessaire.

On peut ainsi recueillir 500 cc. de sang, et dans la plupart des cas le donneur n'est pas autrement fati-

gué. Quand la cueillette est finie, on ferme le tube de caoutchouc par l'application d'une pince à forcipressure et on rapporte le tout au laboratoire. On se garde bien de mettre le sang recueilli à la glacière, ce qui retarderait infiniment l'exsudation du caillot. La coagulation s'obtient au bout de 24 heures, à la température ordinaire du laboratoire. Une fois la coagulation et l'exsudation effectuées on retire la tige, le poids tombe et la séparation entre le caillot et le sérum est parfaite. On n'obtient généralement que 35 à 40 % de sérum par rapport au volume total du sang. Ce sérum est ordinairement de couleur jaunâtre, il est parfois teinté de rose par des traces d'hémoglobine. Il présente assez souvent un aspect louche, opalescent, avec, à la partie superficielle, des trainées blanchâtres, laiteuses; cet aspect paraît dû à la présence de graisse et ne doit pas faire rejeter le sérum.

Si la réaction de Wassermann n'a pas été faite avant le prélèvement, elle le sera à ce moment; les sérums dont la réaction n'est pas absolument négative seront jetés. Ensuite à l'aide d'une pipette on répartit le sérum en ampoules de 5 à 10 cc. Les ampoules seront scélées à la flamme-veilleuse d'un bec Bunsen.

Le sérum ainsi préparé est aseptique et n'a pas besoin d'être soumis à d'autres manipulations, sauf si l'on craint une contamination par suite d'une faute de technique. Dans ce cas on chauffe le sérum deux jours de suite, pendant 40 minutes, à 56°. Certains auteurs ne chauffent pas le sérum, mais y ajoutent un antiseptique, par exemple une goutte d'une solution

d'acide phénique à 5 % pour 10 cc. de sérum (Degkwitz); ou bien du formol dans la proportion de 1 p. 2.000 (Costa et Boyer). La filtration de ce sérum n'est pas à recommander; Degkwitz a constaté que la filtration pouvait retenir une proportion importante des immunisines.

De toute façon, le sérum est ensuite placé à la glacière où il conserve toutes ses propriétés pendant huit mois et plus.

Le sérum peut être aussi conservé à l'état sec, en le desséchant dans le vide en présence d'acide sulfurique. Le vide est fait progressivement, pour éviter des pertes de sérum par échappement de bulles d'air; la dessiccation s'opère en 36 heures au moyen d'une trompe à eau; les ampoules sont alors fermées à la lampe et les flacons obturés à la paraffine ou au collodion. Au moment de l'emploi, on dilue la poudre de sérum dans une quantité appropriée d'eau distillée.

Ce procédé a pour inconvénient sa complication même. Il est, en outre, toujours fâcheux de faire subir des manipulations trop importantes à un sérum immunisant; on risque de diminuer son activité. Néanmoins, son emploi peut être recommandé, car il a comme principal avantage d'écarter d'une façon absolue le risque de transmission de la syphilis.

Mélange de plusieurs sérums

Le mélange de plusieurs sérums constitue une sage précaution, car les récidives de rougeoles le prouvent;

certains hommes, comme certains chevaux, sont de mauvais fabricants d'anticorps. On risquerait, en utilisant des sérums non mélangés, d'obtenir des résultats irréguliers, tenant à l'irrégularité de leur teneur en substances protectrices. Le mélange uniforme la valeur immunisante du produit injecté.

DISTRIBUTION DU SÉRUM

Les quantités de sérum recueillies même dans un centre organisé comme celui de Claude Bernard ne sont jamais trop considérables pour des raisons démontrées dans le cours de notre travail. On arrive pourtant à récolter dans les 20 litres de sérum par an chez les convalescents de rougeole et de scarlatine. Pour la coqueluche la quantité recueillie est très maigre, vu que la maladie est essentiellement infantile, et nous connaissons les difficultés très grandes de prélèvement de sang chez l'enfant.

Il faut donc faire un emploi judicieux de ce sérum. Prenons le cas de la rougeole, maladie dans laquelle on utilise le plus cette méthode de prophylaxie par le sérum de convalescent.

D'abord l'âge. Au-dessus de cinq ans la séroprophylaxie n'est plus formellement indiquée. Jusqu'à trois ans, la séroprophylaxie est nettement indiquée, elle l'est moins de trois à cinq ans. Mais c'est avant tout dans les milieux ouvriers des villes, dans les hôpitaux d'enfants et dans les crèches que le sérum doit être distribué, car le sérum de convalescents de rou-

geole est arrivé à conjurer dans les agglomérations d'enfants, le pire fléau qu'on y voit aujourd'hui sévir.

Dès qu'on s'aperçoit qu'un enfant, admis dans une salle d'hôpital ou de crèche ou d'école maternelle, est atteint de rougeole, on doit protéger tous les enfants réceptifs de cette salle. Il ne faut pas compter sur l'isolement individuel des enfants dans un hôpital ou une crèche pour arrêter une épidémie de rougeole, et l'on doit pratiquer les injections avant l'éclosion des cas secondaires, dont on redoutera l'apparition. Donc la préférence dans la distribution du sérum sera donnée aux crèches des hôpitaux, aux crèches municipales ou privées, aux pouponnières ou aux garderies d'enfants. C'est d'ailleurs le cas du centre de Claude Bernard et d'autres centres de prélèvement. C'est seulement dans le cas où le centre se trouve riche en réserve de sérum que les demandes formulées par les médecins pour leur clientèle privée seront satisfaites.

DIFFICULTE DE LA METHODE

Cette méthode de séroprophylaxie ne comporte réellement qu'une difficulté : celle de se procurer facilement du sérum de convalescent. Nous savons déjà que le prélèvement est pratiquement impossible chez l'enfant. Donc nous sommes dans l'obligation de nous adresser à la bonne volonté des adultes.

Mais, malheureusement, même dans les milieux hospitaliers, on rencontre peu de donateurs bénévoles. Dans les hôpitaux militaires, il est toujours possible de gagner l'acquiescement d'un convalescent par l'appât d'une permission, mais il n'en est pas de même dans les hôpitaux civils où l'intangibilité des malades s'accroît en raison directe de la gratuité de leur hospitalisation.

En Amérique, le Service de Santé de l'Etat de New-York fait savoir, en 1924, que les convalescents de rougeole qui accepteraient d'être donneur de sang, recevraient une indemnité de 10 à 15 dollars, selon l'importance du prélèvement, et les médecins qui procureraient ce sang auraient droit à une indemnité de 10 à 25 dollars.

C'est assurément une méthode qui réussit plus souvent auprès du convalescent qu'un appel à sa bonne volonté.

CONCLUSIONS

1° Depuis que Nicolle a montré par son observation princeps tout l'intérêt qui s'attache à la question du sérum de convalescent utilisé comme moyen préventif de la rougeole, la méthode a eu un grand et légitime succès.

2° La création d'un centre de fabrication était nécessaire, car il est impossible de faire des réserves de sérum de convalescents, ailleurs que dans un hôpital de contagieux muni d'un laboratoire.

3° Des précautions spéciales de prélèvement et de technique étant indispensables, il importait qu'un centre soit créé.

4° L'Académie de Médecine, ayant émis un vœu favorable sur cette question, M. Mourier, directeur de l'Assistance Publique à Paris, décida la création de deux centres pour le prélèvement et la distribution du sérum de convalescents.

5° Ces centres fonctionnent régulièrement à l'hôpital Claude-Bernard et à l'hôpital des Enfants-Malades.

6° Un appareil spécial a été créé par M. Reilly, pour le prélèvement du sérum chez le donneur, appareil qui donne toute satisfaction, tant par la simplicité que par l'asepsie rigoureuse des diverses manipulations.

7° Pour montrer l'intérêt de la question, nous avons rappelé les succès de la méthode dans la rougeole, scarlatine, les oreillons, la coqueluche et la poliomyélite épidémique.

8° Les difficultés surgissent lors de l'application et nous les avons rapidement mentionnées.

9° Enfin, comme conséquence des difficultés, dans la distribution du sérum, il faut donner la préférence aux crèches, salles d'enfants dans les hôpitaux et toute autre agglomération d'enfants.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY.

Vu : le Président de thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1° S. P. BEDSON. — Convalescent serum in prophylaxis and treatment of infectious diseases due to filtrable viruses. (*Lancet*, oct. 1931).
- 2° L. BERNARD. — Rapport sur la séroprophylaxie de la rougeole. (*Bull. Acad. Méd.* Déc. 1924).
- 3° — L'organisation de la séroprophylaxie de la rougeole. (*Bulletin Médical*, janv. 1925).
- 4° — Applications pratiques de la séroprophylaxie de la rougeole à Paris. (*Presse Médicale*, mai 1926).
- 5° CAMBESSÈDES et JOANNON. — Rougeole et sérothérapie préventive dans le premier âge. (*La Médecine*, déc. 1923).
- 6° H. CAMBESSÈDES. — Le sérum de convalescent dans les oreillons. (*Annales d'Hygiène*, fév. 1933).
- 7° R. DEBRÉ et JOANNON. — La rougeole (Paris, 1926).
- 8° R. DEBRÉ. — Titres et travaux scientifiques.

- 9° — Création de centres hospitaliers de prophylaxie contre la rougeole et la coqueluche. (*Bull. Acad. Méd.*, mai 1924).
- 10° DEGKWITZ. — Ueber Maseru rekonvaescentserum (*Zeits. f. Kinder*, 1921).
- 11° DWYER H. L. — Convalescent serum in the prophylaxis of mumps. (*Journ. of Kausas Med. Society*, 1925).
- 12° FONAD C. ELKAYEM. — Contribution à l'étude du sérum de convalescents d'oreillons. (Thèse de Nancy, 1926).
- 13° GISMOND. — Convalescent serum. (*Prat. Pediat.*, mai-juin 1927).
- 14° GASTIVEL. — La prophylaxie sérique de la rougeole et son organisation. (*Bulletin Médical*, nov. 1924).
- 15° KARELITZ et LEWIN. — Measles prophylaxis by use of convalescent serum. (*Amer. Journ. of Dis.*, mars 1927).
- 16° W. H. KELLOGG. — The present status of convalescent serum. (*Journ. of the Amer. Med. Ass.* déc. 1929).
- 17° LAVERGNE (V. de) et FLORENTIN P. — Prévention de l'orchite ourlienne par le sérum de convalescents. (*Rev. Méd. de l'Est*, Nancy, 1925).

- 18° LE BOURDELLE et SEDAILLAN. — Précis d'immunologie (1931).
- 19° MARFAN. — Prophylaxie de la rougeole. (*Clinique des mal. de la première enfance*, 1926).
- 20° Ch. NICOLLE. — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, avril 1918.
- 21° — *Arch. de l'Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord*, 1921.
- 22° NETTER. — Emploi du sérum de convalescent. (*Clinique et Laboratoire*, janv. 1926).
- 23° PINARD. — Importance des doses de sérum de convalescents dans la prophylaxie de la rougeole. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, mai 1925).
- 24° RASPI. — Poliomyélite épidémique. (*Riforma medica*, avril 1933).
- 25° STÉVENIN. — La coqueluche. (Paris, 1926).
- 26° SCHLONMANN. — Prophylaxie et thérapeutique par le sang et le sérum des convalescents. (*Deutsch. Med. Woch.*, juillet 1926).
- 27° TEISSIER. — A propos de la séroprophylaxie antimorbilleuse. (*Bull. Méd.* n° 14, 1926).
28. WARWICK. — Conval. serum in the prevention of measles. (*Canadian Med. Ass. Journ.*, déc. 1929).
- 29° WESSELHOEFT et GORDON. — Convalescent serum. (*New England J. Med.*, mai 1928).

30° WRIGHT H. P. — Preliminary report of convol. serum treatment in whooping cough. (*Canad. Med. Ass. Journ.*, juillet 1927).

31° ZULUZARRETA. — Conval. serum. (*Semana Medica*, déc. 1927).

